



(19)

(11) Publication number:

10158200 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 09205629

(51) Intl. Cl.: C07B 57/00 G01N 30/26 G01N 30/48
G01N 30/88

(22) Application date: 31.07.97

(30) Priority: 01.10.96 JP 08260500

(43) Date of application publication: 16.06.98

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: DAICEL CHEM IND LTD

(72) Inventor: ODA YOKO

(74) Representative:

**(54) PRODUCTION OF
PACKING OF COLUMN FOR
SEPARATING OPTICAL ISOMER****(57) Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a process for producing a packing of a column for the separation of optical isomers, causing little dissolution of material originated from polysaccharide derivative and having improved separation performance compared with conventional column packing.

SOLUTION: A packing of a column for the separation of optical isomers, causing little dissolution of material originated from cellulose derivative and having improved separation performance is produced by coating a carrier with a halogensubstituted phenylcarbamate derivative of cellulose and washing the obtained filler with a lower alcohol.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

197PK097

特開平10-158200

(43)公開日 平成10年(1998)6月16日

(51)Int.CI.⁶

C07B 57/00

G01N 30/26

30/48

30/88

識別記号

310

F 1

C07B 57/00

310

G01N 30/26

A

30/48

T

W

30/88

N

審査請求 未請求 請求項の数 3 O.L. (全5頁)

(21)出願番号

特願平9-205629

(71)出願人 000002901

ダイセル化学工業株式会社

大阪府堺市鉄砲町1番地

(72)発明者 尾田 陽子

兵庫県相生市向陽台17-26

(74)代理人 弁理士 古谷 翼 (外3名)

(22)出願日

平成9年(1997)7月31日

(31)優先権主張番号 特願平8-260500

(32)優先日 平8(1996)10月1日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(54)【発明の名称】光学異性体分離用カラム充填剤の製造法

(57)【要約】

【課題】多糖誘導体由來の溶出物の量が少なく、かつ従来よりも分離性能を向上させた光学異性体分離用カラム充填剤の製造法の提供。

【解決手段】セルロースのハロゲン置換フェニルカルバメート誘導体を担体にコーティングしてなる充填剤を、低級アルコールで洗浄することにより、セルロース誘導体由來の溶出物の量が少なく、しかも分離性能を向上させた光学異性体分離用カラム充填剤を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】セルロースのハロゲン置換フェニルカルバメート誘導体を担体にコーティングしてなる充填剤を、低級アルコールで洗浄することによりセルロース誘導体由來の溶出物を除き、さらに分離性能を向上せしめることを特徴とする光学異性体分離用カラム充填剤の製造法。

【請求項2】セルロースのハロゲン置換フェニルカルバメート誘導体がセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)である請求項1記載の製造法。

【請求項3】低級アルコールが2-ブロバノールである請求項1又は2記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光学異性体分離用カラム充填剤の製造法に関するものである。詳しくは、セルロースのハロゲン置換フェニルカルバメート誘導体を担体にコーティングしてなる充填剤であって、セルロース誘導体由來の溶出物の量が少なく、かつ從来よりも分離性能を向上させた光学異性体分離用カラム充填剤の製造法に関するものである。

【0002】本発明の光学異性体分離用カラム充填剤は、光学異性体分離分析の分野において、分析技術の高度化に寄与するものである。また、光学異性体分取の分野においては、分取製品の品質の向上に寄与するものである。また、本発明は、特定の多糖誘導体を担体にコーティングした後に、特定の溶媒により多糖誘導体由來の不純物を抽出除去することにより、溶出物の量が少なく、かつ分離性能の良い光学異性体分離用カラムに使用される充填剤を安価に容易に得る製造法を提供するものである。

【0003】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】光学異性体分離用カラム充填剤は、大別して化学結合型充填剤とコーティング型充填剤の2種類がある。化学結合型充填剤は、分離能を有する物質が担体に化学結合しているため、分離能を有する物質由來の溶出物の量が一般に少ない。一方、コーティング型分離剤は、分離能を有する物質が担体に物理吸着しているため、分離能を有する物質を溶解する溶媒は使用できず、また、不適切な使用条件においては分離能を有する物質が剥離し溶出する可能性がある。この溶出は、分析の場合クロマトグラムのベースラインのドリフト現象等として現れ、分取の場合には分取製品の汚染につながるので、避けなければならぬ。

【0004】多糖誘導体を担体にコーティングしてなる光学異性体分離用カラム充填剤は、光学異性体の分離に適しており、その分離能は非常に優れていることが知られている(特開昭60-82858号公報、特開昭60-

-108751号公報、特開昭60-142930号公報等)。しかし、この多糖誘導体を担体にコーティングしてなる光学異性体分離用カラム充填剤は、用いる移動相が不適切な場合には、その多糖誘導体の比較的低分子量領域のポリマーが溶出して、クロマトグラムのベースラインが安定しない等の問題を起こすことがあった。

【0005】そこで、溶出物を非常に少なくした多糖誘導体を担体にコーティングしてなる、分離性能の良い光学異性体分離用カラム充填剤の開発が望まれていた。

【0006】上記の問題を解決する方法として特開平7-260762号公報に記載の方法がある。この方法は多糖誘導体を担体にコーティングしてなる充填剤を、脂肪族炭化水素、低級アルコールまたはこれらの混合液等の溶媒で洗浄し、分離能を有する物質である多糖誘導体由來の溶出物を低減する方法である。このような方法によって、多糖誘導体由來の溶出物として、低分子量ポリマー等の溶出量が低減できた例がこの公報の実施例に記載されている。

【0007】しかしながら、この方法では多糖誘導体由來の溶出物の量を低減することはできるが、分離性能について、充填剤を溶媒で洗浄しても、洗浄前に比較してほぼ同等であり、いまだ十分満足できるものではなかった。

【0008】従って、本発明の目的は、多糖誘導体由來の溶出物の量が少なく、かつ從来よりも分離性能を向上させた光学異性体分離用カラム充填剤の製造法を提供するものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者は観察検討の結果、特定の多糖誘導体からなる充填剤に対して、この多糖誘導体を洗浄する際に、多糖誘導体由來の不純物の抽出性が高い特定の溶媒を洗浄液に使用すると、カラムにした後溶出が予想される成分を効率良く抽出除去することができ、なおかつ、驚くべきことに、洗浄しないものよりも分離性能の良いものが得られることを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0010】即ち、本発明は、セルロースのハロゲン置換フェニルカルバメート誘導体を担体にコーティングしてなる充填剤を、低級アルコールで洗浄することによりセルロース誘導体由來の溶出物を除き、さらに分離性能を向上せしめることを特徴とする光学異性体分離用カラム充填剤の製造法を提供するものである。

【0011】本発明の方法により得られる充填剤の分離性能が従来品よりも向上する理由は現段階では明らかではないが、充填剤の分離性能を下げる原因物質をカラムに充填する前に予め除去できるためではないかと推測される。

【0012】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を詳細に説明する。

【0013】本発明において用いられるセルロースのハ

ロゲン置換フェニルカルバメート誘導体としては、セルロースの水酸基の80~100%がハロゲン置換フェニル基とウレタン結合を形成したカルバメート誘導体が挙げられ、セルロースのクロロ置換フェニルカルバメート、特にセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)が好ましい。

【0014】セルロース(β -1,4-グルカン)は、パルプ等に含まれる天然多糖であり、その分子量分布に関しては種々のものが市販されている。微生物産生セルロース以外は単一の分子量を持つセルロースを容易に得ることはできないが、パルプを酸加水分解して得られる微結晶セルロースは一般に分子量分布が狭く、かつアモルファス部分が除去されることにより結晶化度が高く、マンナン、キシラン等の不純物も少ないとされている(米国特許第2,978,446号明細書、米国特許第3,141,875号明細書等)。しかし、このようなセルロースでも分子量分布が単分散なものを得ることはできず、従って、これを用いて誘導体化したものも分子量分布は単分散ではない。問題の溶出物の主たる要因は、重合度がおよそ100以下の比較的低分子領域のセルロース誘導体である。そこで、単分散でなくとも、この範囲の低分子領域のセルロース誘導体が少なく、高分子領域の多いセルロース誘導体を用いるのが理想である。

【0015】本発明に用いられる担体としては、多孔質有機担体または多孔質無機担体があり、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質が挙げられる。多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、酸化チタン、ガラス、ケイ酸塩、カオリイン等の合成または天然の物質が挙げられ、セルロース誘導体との親和性を良くするために表面処理を行っても良い。表面処理の方法としては有機シラン化合物を用いたシラン化処理やプラズマ重合による表面処理法等が挙げられる。

【0016】本発明においてセルロース誘導体を担体にコーティングする方法としては、セルロース誘導体を有機溶媒に溶解し、この溶液に担体を混合してよく搅拌した後に有機溶媒を留去する方法等が挙げられる。本発明で用いられる担体は多孔質であり、その孔の内部にまでセルロース誘導体を担持する必要があるため、セルロース誘導体を溶解した溶液の粘度は低いほうがよい。そのため用いるセルロース誘導体の重合度は500以下が適当である。従って、これらのセルロース誘導体の中に上記の溶出物の主たる要因である重合度およそ100以下のセルロース誘導体が存在することになる。

【0017】上記のようにしてセルロース誘導体を担体にコーティングしてなる充填剤上のセルロース誘導体は、非常に薄い(数十オングストローム)フィルム状になっており、このコーティング層を大きく乱すことなく洗浄し、またセルロース誘導体由來の溶出物が除去で

き、さらに分離性能を向上させるための洗浄溶媒として低級アルコールが良好である。低級アルコールとしては、エタノール、2-ブロバノール、1-ブロバノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチルブロバノール、tert-ブチルアルコール等を用いることができ、目的とする洗浄の程度に応じていずれを選んでも良いが、沸点、粘度、得られる充填剤の分離性能の観点から2-ブロバノールが最も用い易い。

【0018】本発明において、洗浄液の量に関しては、10充填剤の取り扱い量にもよるが、通常充填剤1gに対して3~10mlの洗浄液を1回に使用して洗浄することが好ましい。洗浄温度については、高温のほうが洗浄能力が大きいが、セルロース誘導体の熱安定性も勘案して、室温~80°C、好ましくは40~70°Cである。洗浄時間は、上記の条件で10分~1時間程度行うのが好ましい。洗浄回数は、1回でもよいが、工業分離用分離剤のように、特に溶出物量の少ない充填剤が必要な場合は、複数回繰り返し洗浄を行っても問題ない。

【0019】本発明による光学異性体分離用カラム充填剤は溶出物の量が極めて少ないが、その指標としては、内径1cm、長さ25cmのカラムに充填した充填剤にn-ヘキサン/2-ブロバノール=8/2(容量比)混合液で流速4.7ml/min、温度40°Cで通液した溶液1000mlを採取し、濃縮乾固して測定する方法で0.1mg以下である。

【0020】本発明の方法により製造される多糖誘導体コーティング型充填剤は、通常の溶媒洗浄しない多糖誘導体コーティング型充填剤と比べて、多糖誘導体由來の溶出物の量が極めて少ない。このため、光学異性体等の分取の場合、分取製品中への多糖誘導体由來の溶出物が混入することなく、高純度の製品が得られる。また、分析の場合、クロマトグラムのベースラインがドリフトせず、安定するまでの時間が短いため、分析所要時間が短縮され、移動相溶媒使用量も少なくて済む。さらに、本発明の方法により製造される多糖誘導体コーティング型充填剤は、通常の溶媒洗浄しない多糖誘導体コーティング型充填剤と比べて、光学異性体の分離性能がよいため、分取の場合はコストダウンができる、分析の場合は従来製品では分離できにくかった化合物でも分離できる等、分離技術を高度化することができる。

40 【0021】

【実施例】以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではないことはいうまでもない。

【0022】合成例1

空素雰囲気下で、セルロース(平均重合度約300)250gをビリジン3.5リットルに加え、これにセルロースに対して大過剰のイソシアヌ酸4-クロロフェニル1050gを加え、90°Cで搅拌しながら6時間反応した。次いで、この反応液を冷却し、メタノール100mlを加えた後、メタノール/水=4/1(容量比)溶液20リットル中に投入

した。生じた沈殿物を濾過により回収後、乾燥し、粗セルローストリス（4-クロロフェニルカルバメート）980 gを得た。

【0023】得られた粗セルローストリス（4-クロロフェニルカルバメート）980 gをアセトン5リットルに溶解し、この溶液をメタノール／水=10/1（容積比）13リットルに投入した。生じた沈殿物を濾過により回収後、乾燥し、セルローストリス（4-クロロフェニルカルバメート）880 gを得た。得られたセルローストリス（4-クロロフェニルカルバメート）の元素分析値及び分子量は以下の通りである。

【0024】元素分析値：

C % : 51.72 H % : 3.55 N % : 6.17

分子量（ポリスチレン換算）：

数平均分子量（M_n） 7.99 万

重量平均分子量（M_w） 21.54 万

M_w / M_n 2.54

実施例1

合成例1で得られたセルローストリス（4-クロロフェニルカルバメート）10 gをアセトン65mlに溶解し、これを3-アミノプロピルシラン処理したシリカゲル（粒子径20μm、孔径1300Å）40 gに攪拌しながら滴下し、完全に混合した後溶媒を留去して充填剤50 gを得た（以下、充填剤Aと略称する）。

【0025】充填剤A 50 gを2-プロパノール 150mlに懸濁し、温度45℃で15分攪拌、洗浄した。充填剤を濾別後、乾燥して、洗浄された本発明の充填剤（以下、充填剤Bと略称する）を得た。

【0026】洗浄剤Bを内径1cm、長さ25cmのステンレス製カラムに充填し、充填剤Bの充填カラム（以下、カラムBと略称する）を作成した。次に、作成直後のカラムにn-ヘキサン／2-プロパノール=8/2（容積比）混合液を流速4.7ml/min、温度40℃で通液し、この溶液1000mlを採取した。これを濃縮乾固して残渣重量を測定し、溶出物量とした。結果を表1に示す。

【0027】さらに、カラムBについて、下記の条件で
溶出物量定量結果

	実施例1	実施例2	比較例1
充填剤の種類	充填剤B	充填剤C	充填剤A
溶出物量(mg)	0.08	0.07	2.0

【0032】

表2に示すラセミ体の光学分割実験を行った。結果を表2に示す。

【0028】<光学分割条件>

移動相：表2

流速：4.7ml/min

検出波長：254 nm

温度：25℃

実施例2

実施例1と同様の方法で得た充填剤A 50 gを2-プロパノール 150mlに懸濁し、室温で15分攪拌、洗浄した。充填剤を濾別後、乾燥して、洗浄された本発明の充填剤（以降、充填剤Cと略称する）を得た。

【0029】充填剤Cを内径1cm、長さ25cmのステンレス製カラムに充填し、充填剤Cの充填カラム（以下、カラムCと略称する）を作成した。次に、作成直後のカラムにn-ヘキサン／2-プロパノール=8/2（容積比）混合液を流速4.7ml/min、温度40℃で通液し、この溶液1000mlを採取した。これを濃縮乾固して残渣重量を測定し、溶出物量とした。結果を表1に示す。さら

20 に、カラムCについて、実施例1と同様の条件で表2に示すラセミ体の光学分割実験を行った。結果を表2に示す。

【0030】比較例1

上記の洗浄しない充填剤Aを内径1cm、長さ25cmのステンレス製カラムに充填し、充填剤Aの充填カラム（以下、カラムAと略称する）を作成した。次に、作成直後のカラムにn-ヘキサン／2-プロパノール=8/2（容積比）混合液を流速4.7ml/min、温度40℃で通液し、この溶液1000mlを採取した。これを濃縮乾固して残渣重量を測定し、溶出物量とした。結果を表1に示す。さらに、カラムAについて、実施例1と同様の条件で表2に示すラセミ体の光学分割実験を行った。結果を表2に示す。

【0031】

【表1】

【表2】

光学分割実験結果

充填剤 相 移動 対象体	分離係数*		
	トランススチルベンオキシド	ペリソキサール	ジソピラミド
実施例 1 充填剤 B	n-ヘキサン/2-プロパン-1-オキジカルブン=9/1	n-ヘキサン/2-プロパン-1-オキジカルブン=90/10/0.1	n-ヘキサン/2-プロパン-1-オキジカルブン=50/50/0.1
実施例 2 充填剤 C	1.95	1.52	3.04
比較例 1 充填剤 A	1.77	1.26	2.40

注)

より強く吸着される対象体の容量比

$$*: \text{分離係数} = \frac{\text{より強く吸着される対象体の容量比}}{\text{より弱く吸着される対象体の容量比}}$$